

RISCHI DI REAZIONI AVVERSE NEGLI ATLETI

A) Reazioni Avverse Specifiche

Studi specifici sul rischio per la salute degli atleti derivanti dall'impiego della nimesulide non risultano essere stati condotti, anche se l'impiego di questo farmaco, particolarmente per il fenomeno dell'automedicazione, è molto esteso.

La maggior parte degli studi interessanti gli atleti riguardano l'efficacia della nimesulide per specifiche lesioni traumatiche occorrenti in atleti/sportivi in confronto con il placebo o con altri farmaci antinfiammatori come il Naproxene, il Diflofenac l'Ibuprofen (Calligaris A 1993; Di Marco et al 1989; Dreiser R L et al 1993; Gorsline RT et al 2005; Gusso MI et al 1989; Jenoure P et al 1998; Lecomte J et al 1994; Shoor S 2002; Wober W et al 1998).

Gli studi, pochi condotti in doppio cieco randomizzato, pervengono alla conclusione di una superiorità (lieve) o di equivalenza di efficacia terapeutica e di una minore incidenza di effetti avversi a livello del tratto gastrointestinale da parte della nimesulide.

In uno studio, in doppio cieco, multicentrico, randomizzato (Lecomte J et al 1994), condotto su 205 soggetti si è confrontato l'efficacia e la tollerabilità della nimesulide e del Naproxene in soggetti affetti da borsite e tendinite. Lo studio non ha evidenziato alcuna differenza significativa sia per quanto riguarda l'efficacia sia per quanto riguarda l'incidenza degli effetti avversi gastrointestinali.

Nello studio (Calligaris A et al 1993) condotto in doppio cieco, randomizzato su un gruppo di 660 soggetti con lesioni traumatiche minori, interessanti anche i tessuti molli (contusioni, tendiniti, distorsioni, slogature) ed acquisite durante le attività sportive, è stata confrontata l'efficacia e la tollerabilità della Nimesulide e del Naproxene. Questo studio ha dimostrato che ambedue i farmaci sono egualmente efficaci nel trattamento delle lesioni traumatiche minori, con tollerabilità inferiore del Naproxene per quanto attiene l'apparato gastrointestinale.

Anche un altro studio randomizzato in doppio cieco multicentrico (Jenoure P et al 1998) condotto confrontando la nimesulide versus diclofenac somministrati per una settimana a 343 atleti con lesioni acute verificatesi in seguito ad attività sportive, ha evidenziato, valutando l'intensità del dolore e la mobilitazione dell'articolazione un'efficacia comparabile ed una significativa riduzione degli ADR (per la nimesulide) a livello dell'apparato gastrointestinale.

Infine Wober W et al nel 1998 hanno condotto e pubblicato uno studio (doppio cieco, randomizzato, parallelo) sugli effetti della Nimesulide e del Diclofenac somministrati per due settimane a 122 soggetti con borsite subdeltoidea e/o tendinite del bicipite. I risultati hanno evidenziato una sostanziale equivalenza terapeutica ed una maggiore globale tollerabilità della nimesulide.

Tutti gli studi in pratica non fanno che confermare il rischio di lesioni, legati ad inibizione della COX-1, a livello gastroenterico, esplicato dalla nimesulide senza però accertare un aumento od una riduzione dell'incidenza in rapporto all'attività fisica svolta.

Oltre agli effetti avversi legati all'inibizione della COX-1 (in pratica analoghi a quelli che si manifestano in soggetti non atleti) mancano precise conoscenze sugli effetti avversi legati all'attività sulla COX-2. Come precedentemente ricordato si attribuisce alla nimesulide una capacità inibitoria selettiva (da 5-50 volte) sulla COX-2 rispetto alla COX-1. Sarebbero quindi necessari specifici studi per escludere o meno la comparsa di effetti tossici gravi, analoghi a quelli addebitati agli inibitori altamente selettivi della COX-2.

Il Post-marketing Safety Data Base (2005) dell'Helsinn Healthcare SA (ditta proprietaria del brevetto della nimesulide) riferisce di un numero molto basso di eventi cardiaci e vascolari registrati

negli ultimi 20 anni in soggetti trattati con nimesulide.

Patrono (2005) afferma che “la sicurezza cardiovascolare dei FANS non è risultata diversa da quella dei COXIB”. Questa affermazione si basa anche sulla base della scoperta che la COX-2 delle cellule endoteliali rappresenta un fattore ateroprotettivo e che una frazione significativa della biosintesi della prostaciclina o PGI₂ (fattore di tromboresistenza) derivi dall’attività della COX-2.

B) Reazioni Avverse Possibili

I principali possibili rischi di comparsa di reazioni avverse negli atleti e negli sportivi in genere con l’uso della nimesulide sono legati a:

- Concomitante impiego di altri FANS.
- Uso inappropriato sia per dosaggi che per durata del trattamento.
- Interazioni con altri farmaci: in particolare con farmaci anti-asmatici (possibilità di reazioni di ipersensibilità, aumento del broncospasmo, angioedema ed orticaria) e con antibiotici (possibilità di mascherare un aumento di temperatura per stato febbrile) (Corrigan B, Kazlauskas R 2003).
- Uso in atleti praticanti sport di resistenza; questi soggetti presentano spesso problemi rilevanti a livello del distretto gastrointestinale. Studi epidemiologici condotti su atleti di sport di resistenza (maratoneti, fondisti) hanno dimostrato che il 50% - 80% di questi atleti manifesta disturbi del tratto gastro-intestinale caratterizzati principalmente da bruciore di stomaco, diarrea, perdite ematiche attraverso le feci, con conseguente anemia ferropriva.
- Inizio di un trattamento in presenza di grave situazione di disidratazione.
- Variabilità interindividuale della relazione farmacocinetica/farmacodinamica per l’inibizione della COX-1 e della COX-2.
- Assunzione nel corso di attività atletico-agonistica.

Proprio specificatamente per quest’ultimo punto, è da ritenere che rischi di danni da nimesulide in atleti, potrebbero derivare anche da reazioni avverse non conosciute in quanto verificabili (anche dopo parecchio tempo dall’assunzione) in organismi che si trovano al limite delle proprie condizioni fisiologiche (frequenza cardiaca, respiratoria, metabolismo endogeno e quanto altro) nell’ambito dell’attività sportiva agonistica svolta.

La nimesulide possiede un ampio spettro di attività farmacodinamica i cui effetti in presenza di condizioni fisiologiche esasperate, quali quelle di un atleta, non sono mai stati studiati.

Le principali attività farmacodinamiche della nimesulide sono rappresentate da:

- Inibizione della sintesi delle prostaglandine, di preferenza a livello della COX-2.
- Riduzione generazione di anioni superossido dai leucociti polimorfonucleati.
- Inibizione della produzione/ rilascio e/o dell’attività di:
 - enzimi quali l’elastasi e la collagenasi;
 - Bradichinina/citochine;
 - Platelet Activating Factor (PAF);
 - Istamina;
 - ProteinaChinasi C (inibizione della fosfodiesterasi di tipo IV).
- Attivazione dei recettori dei glucocorticoidi con conseguente aumento dell’attività dei glucocorticoidi endogeni.

- Riduzione della degradazione della matrice cartilaginea attraverso inibizione della sintesi di metallo-proteasi.
- Inibizione della sintesi di interleuchine.
- Riduzione della sensibilità di recettori agli androgeni (Pan Y et al 2003), con possibile ipotetica interferenza sulla risposta anabolizzante del testosterone a livello muscolare.

Proprio l'ampio spettro di azione della nimesulide suggerisce l'opportunità, o meglio la necessità, che siano ampliate le conoscenze farmaco-tossicologiche (attraverso la conduzione di studi sperimentali controllati su animali sottoposti a situazioni di intensa attività fisica) e che sia attuato un rilevamento epidemiologico prospettico (attraverso studi specificatamente disegnati) su soggetti, quali gli atleti, spesso trattati con dosaggi e con schemi posologici incongrui ed, è opportuno ripetere, in condizioni fisiologiche esasperate.

In ultimo si ritiene opportuno indicare alcune ipotesi sulla genesi della SLA (Sclerosi Laterale Amiotrofica) o malattia di Lou Gehrig, patologia neurodegenerativa rara, ma devastante, di eziologia ancora sconosciuta. L'insorgenza della SLA è risultata molto elevata e precoce, rispetto alla normale popolazione, nei giocatori professionisti di calcio; indagini condotte sul tipo di alimentazione, sull'esposizione a pesticidi presenti in un campo di calcio, sul consumo di integratori alimentari e su farmaci hanno portato a ipotizzare, tra l'altro, una partecipazione o una co-partecipazione dei farmaci anti-infiammatori (Belli S. et al 2005; Vanacore N. et al 2006). Tra questi, particolare attenzione ha ricevuto la nimesulide in quanto è il FANS più usato dai calciatori professionisti in Italia.

Bisogna ricordare che la COX-2 è presente in forma costitutiva nel cervello e quindi patologie come la SLA che colpiscono alcuni atleti al termine della loro attività agonistica, potrebbero in via di ipotesi (sono in corso studi al riguardo) essere, almeno in parte, causate da una assunzione prolungata di nimesulide in presenza di una situazione, concomitante, caratterizzata da ripetuti micro-traumi o traumi a livello cranico. Come ipotizzato da Belli S. (2005) e Vanacore N. (2006), l'effetto tossico della nimesulide potrebbe essere dovuto anche ad una influenza sul metabolismo glutammatergico a livello dell'attività degli astrociti.

L'effetto analgesico della nimesulide può in determinate situazioni mascherare un aggravamento di una patologia muscolo-scheletrica con ridotta partecipazione infiammatoria, con conseguenze negative sul rendimento e sul recupero atletico di un soggetto dedicato all'attività agonistica.

Alcuni autori (Rahman SZ, Khan RA 2003) ritengono inoltre che l'inibizione della sintesi delle prostaglandine (COX-2) indotta dalla nimesulide possa condizionare negativamente l'omeostasi cardiovascolare in soggetti predisposti allo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia e ritengono di notevole interesse la programmazione di studi per quantificare il rischio.

Conclusioni

Il vasto impiego di medicinali, particolarmente quelli utilizzati senza indicazione medica in ambito sportivo, includendo quindi non solo gli atleti tesserati, ma anche gli sportivi in genere, sembra essere diventato un problema sociale e, soprattutto, un problema di salute pubblica. Questo fenomeno viene comunemente definito *medicalizzazione dell'atleta*.

La nimesulide come farmaco antinfiammatorio è commercializzata in più di 50 paesi; non è disponibile in Germania, Inghilterra, USA, UK, Canada e Giappone. Recentemente è stata sospesa la vendita in Finlandia per eventi mortali legati a gravissima insufficienza epatica.

L'Emea (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) ha recentemente indica-

to (CPMP/1724/2004) l'opportunità di utilizzare come massimo dosaggio giornaliero la dose di 100 mg due volte al giorno e per periodi di tempo brevi.

Da ricerche condotte in diversi paesi emerge in forma chiara che esiste un ampio uso di FANS, in particolare della nimesulide in Italia, da parte degli atleti. Mancano dati specifici sui dosaggi impiegati, sulla durata del trattamento (si ricorda che è prescritto un impiego a breve termine) e sull'appropriatezza d'impiego.

L'uso corretto, per dose e per durata, da parte dell'atleta della nimesulide conduce quasi sempre ad un rapido ritorno ai consueti livelli atletici di performance.

La durata del trattamento può talvolta risultare prolungata, ma giustificata, per situazioni traumatiche-infiammatorie, conseguenti a insulti ripetuti su una stessa determinata area anatomica, questo però comporta un aumento del rischio di comparsa di ADR.

In breve per una attenta valutazione sull'uso della nimesulide, occorre anche considerare che in un atleta la maggior parte delle patologie muscolo-scheletriche è rappresentata da traumi alle articolazioni, che si risolvono spontaneamente (Calligaris A et al 1993), ma molto spesso sono causa di considerevole disagio e marcata limitazione nei movimenti, con conseguente non partecipazione ad attività sportive-agonistiche. In queste situazioni l'atleta ricorre immediatamente ad una automedicazione o si rivolge al medico, ovvero il medico interviene prontamente prescrivendo FANS e particolarmente in Italia la nimesulide. Spesso, come emerge dalle varie indagini condotte nel nostro paese la nimesulide viene assunta in associazione con un altro farmaco antiinfiammatorio e questo determina un aumento del rischio di comparsa di ADR.

Inoltre per un rapido recupero atletico e per evitare una riduzione dell'attività agonistica viene sfruttato (per patologie muscolo-scheletriche a ridotta partecipazione infiammatoria) l'effetto analgesico della nimesulide. In queste situazioni si possono determinare situazioni capaci di mascherare un aggravamento della patologia.

Comunque è da valutare la possibilità che rischi di reazioni avverse da nimesulide in un atleta possano derivare anche da reazioni indesiderate non studiate e quindi non conosciute (con comparsa anche dopo lungo tempo dall'assunzione), ma probabili, in organismi che si trovano (o che si sono trovati) nel corso dell'attività atletica al limite delle proprie condizioni fisiologiche (frequenza cardiaca, respiratoria, metabolismo endogeno, disidratazione e quanto altro).

In sintesi come già ampiamente indicato in precedenti rapporti e nello studio di Corrigan B, Kazlauskas R (2003), l'assunzione, come la nimesulide, di medicinali per aiutare ad esplicare una attività atletico-agonistica, anche in condizioni di salute non ottimali, deve attirare l'attenzione in quanto può rappresentare sia un efficace trattamento terapeutico, sia un concreto pericolo per la salute (nel caso specifico degli atleti o più in generale di tutti i soggetti esplicitanti anche a livello amatoriale attività sportiva) per la possibile comparsa di reazioni avverse, sia già conosciute che ancora ignote, e per un possibile aggravamento della patologia, mascherata da una non corretta assunzione di farmaco.

Bibliografia

- Belli S, Vanacore N (2005). Proportionate Mortality of Italian Soccer Players: Is Amyotrophic Lateral Sclerosis an Occupational Disease?. *Neuro-Epidemiology*, 20:237-242.
- Bianchi M, Broggin M (2002). Anti-hyperalgesic Effects of Nimesulide: Studies in Rats and Humans. *IJCP Supplement* 128: 11-19.
- Calligaris A, Scaricabarozzi I, Vecchiet L (1993). A Multicentre Double-blind Investigation Comparing Nimesulide and Naproxen in the Treatment of Minor Sport Injuries. *Drugs*, 46: 187-190.
- Choi SC, Choi SJ, Kim JA, Kim TH, Nah YH, Yazaki E, Evans DF (2001). The Role of Gastrointestinal Endoscopy in long-distance Runners with Gastrointestinal Symptoms. *Eur J Gastr Hepat*, 13:1089-1094.
- Conforti A, Leone R, Moretti U, Mozzo F, Velo G (2001). Adverse Drug Reactions Related to the Use of NSAIDs with a Focus on Nimesulide. *Drug Saf*, 24(14): 1081-1090.
- Corrigan B, Kazlauskas R (2003). Medication Use in Athletes Selected for Doping Control at the Sydney Olympics 2000. *Clin J Sport Med*, 13:33-40.
- Costa RJB, Rehfeldt LCL, Goncalves da Silva SA (1995). O Traumatismo Osteoarticular. Estudo Terapeutico, Cego Simples, Randomico, Comparativo entre Nimesulide e Diclofenaco potassico. *Rev Bras Med*, 52: 366-373.
- Cullen L, Kelly L, Connor SO, Fitzgerald DJ (1998). Selective Cyclooxygenase-2 Inhibition by Nimesulide in Man. *J Pharm Exp Ther*, 287(2): 578-582.
- Dang CV (2001). Runner's Anemia. *Jama*, 286(6): 714-716.
- Di Marco C, Fesi P, Letizia GA (1989). Studio controllato sull'attività terapeutica e sulla tollerabilità della nimesulide nel trattamento della patologia algoflogistica post-traumatica. *Minerva Ortopedica*, 40: 111-116.
- Dreiser R L, Riebenfeld D (1993). A Double-blind Study of the Efficacy of Nimesulide in the Treatment of Ankle Sprain in Comparison with Placebo. *Drugs*, 46 (Suppl.1):183-186.
- European Medicines Evaluation Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products. Nimesulide containing medicinal products. CPMP/1724/04. Available from <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/nimesulide/172404en.pdf>
- Famaey JP (1997). In vitro and in vivo Pharmacological Evidence of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibition by Nimesulide: An Overview. *Inflamm Res*, 46:437-446.
- Frolich JC (1997). A Classification of NSAIDs According to the Relative Inhibition of Cyclooxygenase Isoenzymes. *Trends Pharmacol Sci*, 18: 30-4.
- Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C (1991). Risk for Serious Gastrointestinal Complications Related to Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Ann Intern Med*, 115: 787-796.
- Gorsline RT, Kaeding CC (2005). The Use of NSAIDs and Nutritional Supplements in Athletes with Osteoarthritis: Prevalence, Benefits, and Consequences. *Clin Sports Med*, 24: 71-82.

- Gusso MI, Innocenti M (1989). Nimesulide nel trattamento della patologia algoflogistica post-traumatica. *Ortopedia e Traumatologia Oggi*, 9: 162-168.
- Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriguez LA (2001). Epidemiologic Assessment of the Safety of Conventional Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Am J Med*, 110(3A): 20S-27S.
- ISS, CVD (2006). Reporting System Doping-Antidoping 2003-2004, 2005 Available from <http://progetti.iss.it/ofad/dopi/cont.php?id=188&lang=1&tipo=11>;
<http://progetti.iss.it/ofad/dopi/cont.php?id=196&lang=1&tipo=11>
- Jenoure P, Gorschewsky O, Ryf C, Steigbügel Werzel C, Frey W, Voisin D (1998). Randomised, Double-blind, Multicentre Study of Nimesulide vs Diclofenac in Adults with Other Sport Injuries. *J Clin Res*, 1: 343-356.
- Laporte JR, Ibàñez L, Vidal X, Lourdes V, Leone R (2004). Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. *Drug Saf*, 27(6): 411-20.
- Lecomte J, Buyse H, Taymans J, Monti T (1994). Treatment of Tendinitis and Bursitis: a Comparison of Nimesulide and Naproxen sodium in Double-blind Parallel Trial. *Eur J Rheumatol Inflamm*, 14: 29-32.
- Lederman R, Rubenstein J (1982). Estudio Controlado con Nimesulide a Ibuprofen no Tratamiento de Procesos Inflammatorios Extraarticulares. *A Folio Medica*, 84 (Suppl 1): 301-306.
- Martindale: The Complete Drug Reference (2005). Nimesulide. Pharmaceutical Press 34th ed 67.1
- McCormick PA, Kennedy F, Curry M, Traynor O (1999). COX 2 Inhibitor and Fulminant Hepatic Failure. *Lancet*, Jan 2;353(9146): 40-1.
- Pan Y, Zhang JS, Gazi MH, Young CY (2003). The Cyclooxygenase 2-Specific Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Celecoxib and Nimesulide Inhibit Androgen Receptor Activity via Induction of C-Jun In Prostate Cancer Cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Aug;12(8): 769-74.
- Panara et al. (1998). Effects of Nimesulide on Constitutive and Inducible Prostanoid Biosynthesis in Human Beings. *Clin Pharm Ther*, 63: 672-81.
- Patrono C (2005). Riflessioni sulla vicenda dei Coxib. *Quaderni della SIF*, vol.1, 5-7.
- Pincus T, Griffin M (1991). Gastrointestinal Disease Associated with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: New Insights From Observational Studies and Functional Status Questionnaires. *Am J Med*, 91(3): 209-12.
- Rainsford KD and Members of the Consensus Report Group on Nimesulide (2006). Nimesulide – a Multifactorial Approach to Inflammation and Pain: Scientific and Clinical Consensus. *Curr Med Res Opin*, 22(6): 1161-70.
- Rahman SZ, Khan RA (2003). Is Nimesulide Safe in a Cardiovascular-compromised Patient? *Newsletter of Society of Pharmacovigilance, India*, 1: 6-7.
- Shah AA, Murray FE, Fitzgerald DJ (1999). The in vivo Assessment of Nimesulide cyclooxygenase-2 Selectivity. *Rheumatology*, 38 suppl (1): 19-23.

- Shah AA, Thjodleifsson B, Murray FE, Kay E, Barry M, Sigthorsson G, Gudjonsson H, Oddsson E, Fitzgerald DJ, Bjarnason I (2001). Selective Inhibition of COX-2 in Humans is Associated with less Gastrointestinal Injury: a Comparison of Nimesulide and Naproxen, *Br Med J*, 48: 339-346.
- Shoor S (2002). Athletes, Nonsteroidal anti-Inflammatory Drugs, Coxibs, and the Gastrointestinal Tract, *Curr Sports Med Rep*. Apr;1(2): 107-15.
- Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. (2003). Cohort Study of Hepatotoxicity associated with Nimesulide and other Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Br Med J*, 327: 18-22.
- Vanacore N, Binazzi A, Bottazzi M, Belli S (2006). Amyotrophic Lateral Sclerosis in an Italian Professional Soccer player. *Parkinsonism Relat Disord*, 12: 327-329.
- Wober W, Ralfs VW, Buchl N, Grassle A, Macciocchi A (1998). Comparative Efficacy and Safety of the Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs Nimesulide and Diclofenac in Patients with acute Subdeltoid Bursitis and Bicipital Tendinitis. *Int J Clin Pract*, 52: 169-175.
- Zarraga Corrales J, López Torres D, Cruz Cruz M (1992). Estudio Comparativo de Nimesulide vs Diclofenac en el Tratamiento del Traumatismo agudo de Partes Blandas. *Invest Med Int*, 19: 133-141.

3.3 Il rischio di Sclerosi Laterale Amiotrofica nel gioco del calcio

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa caratterizzata dal punto vista anatomico-patologico dalla degenerazione della via piramidale e dei motoneuroni somatici del midollo spinale e del bulbo e, clinicamente, da fascicolazioni, atrofia muscolare ingravescente, paraparesi spastica, disartria, difficoltà a masticare e deglutire, disturbi respiratori e sincope cardiaca. La SLA si presenta con una incidenza compresa tra 0.6 e 1.5 casi per 100.000 abitanti (1). La durata media della malattia è di circa 3 anni, anche se si osservano, soprattutto nelle fasce d'età più avanzata, casi con una sopravvivenza fino ai 12-15 anni.

Esiste una forma familiare di SLA che riguarda circa il 5-10 % dei casi.

Alcuni casi familiari presentano una forma ereditaria autosomica dominante legata a mutazioni nel gene della superossido dismutasi di tipo 1 (SOD1), e una autosomica recessiva associata al gene ALS2 o "alsina" (2,3).

La patologia comunque nella maggior parte dei casi, familiari e sporadici, è idiopatica. Sono state formulate diverse ipotesi eziologiche soprattutto di tipo tossicologico-ambientale (metalli, solventi, pesticidi, campi elettromagnetici); tuttavia i risultati dei numerosi studi epidemiologici finora condotti non sono conclusivi. Sono stati altresì presi in esame altri possibili fattori di rischio legati allo stile di vita (fumo, dieta, sport professionistico) e a pregressi eventi morbosi (traumi cranici), ma le evidenze sono ancora preliminari (4).

Gli studi tra i calciatori professionisti italiani

Gli studi epidemiologici nascono all'interno di una inchiesta della Magistratura Italiana volta a valutare i possibili effetti a lungo termine del doping.

Il primo studio ha utilizzato una serie di fonti diverse che hanno consentito di individuare un set di giocatori ed ex-giocatori (circa 24.000 soggetti) che hanno militato in serie A, B e C nel periodo 1960-1996 (5). Per ogni soggetto furono rintracciati luogo e data di nascita. Le informazioni riguardanti le loro storie lavorative (militanza nelle diverse squadre, il numero di partite giocate e i periodi di inattività per infortunio o malattia in ogni anno) si rivelarono largamente incomplete. La mancanza di questo tipo di informazioni ha portato ad escludere l'ipotesi di condurre uno studio di coorte calcolando il periodo di osservazione per ogni soggetto. Sono stati quindi utilizzati gli indicatori SPMR (Standardized Proportionate Mortality Ratio) e SPCMR (Standardized Proportionate Cancer Mortality Ratio). È stato successivamente accertato lo stato in vita di ogni soggetto nello studio attraverso l'Ufficio delle Imposte. Tutti i soggetti che avevano pagato le tasse relative al 1996 furono considerati vivi al 31.12.1996. Per tutti gli altri fu registrato l'ultimo anno di contribuzione e l'anno successivo fu considerato come possibile anno di morte. Per ogni soggetto in questo secondo gruppo fu contattato il proprio comune di nascita per conoscerne lo stato in vita. Furono quindi identificati un totale di 375 soggetti deceduti entro il 1996. Ogni causa di morte fu codificata secondo la revisione ICD in vigore al momento del decesso. Per 25 soggetti non fu possibile rintracciare la causa di morte. Venne infine effettuata una standardizzazione per sesso, età, causa e periodo utilizzando i rispettivi tassi nazionali di mortalità (5).

I risultati dello studio mostrano un eccesso di tumori del colon e sigma (SPCMR = 217; IC95% 116-371), del pancreas (SPCMR = 201, IC95% 111-364), del fegato (SPCMR = 187, IC95% 100-351) ed un eccesso delle malattie del sistema nervoso (SPMR = 215; IC95% 127-364).

Otto dei dieci decessi per malattie del sistema nervoso riportavano una diagnosi di sclerosi laterale amiotrofica. Il numero di casi attesi per la SLA era pari a 0.69 conducendo quindi a una stima

del parametro SPMR pari a 1158 (IC 95% 672 – 1998). Dopo la fine del follow-up (1996) sono stati identificati nella coorte dei 24.000 calciatori ulteriori 16 decessi per SLA, lasciando ipotizzare che lo studio ha probabilmente intercettato l'inizio di una curva epidemica di una malattia rara. Dal punto di vista clinico è importante segnalare la precoce insorgenza della malattia nella maggior parte dei casi osservati nella coorte dei calciatori, infatti 6 degli 8 casi di SLA nei calciatori italiani (75%) sono deceduti prima dei 59 anni mentre la corrispondente quota dei decessi per SLA nella popolazione italiana maschile nello stesso periodo dello studio è del 32% (1085/3379)(5). Un secondo studio è stato eseguito su un coorte di 7325 calciatori professionisti italiani che hanno giocato in serie A e B negli anni compresi tra il 1970 e il 2001(6). Questo studio ha preso in considerazione come end-point l'incidenza della SLA per un periodo di osservazione di 137.078 anni persona. Il numero dei casi incidenti di SLA attesi nella coorte dei calciatori è stato stimato prendendo come riferimento i dati dei registri di popolazione della SLA delle regioni Piemonte, Val D'Aosta e Puglia. I risultati dello studio mostrano un numero di casi di SLA attesi di 0.77 a fronte di un numero di casi osservati di 5 per la stima di un Rapporto Standardizzato di Morbosità (SMR) di 6.5 (IC95% 2.1-15.1)(6).

La forma bulbare si presentava in eccesso statisticamente significativo (3 casi osservati verso 0.7 attesi, $p=0.003$). Nello stesso studio si evidenziava un incremento dell'insorgenza della SLA prima dei 49 anni e nelle decadi più recenti (1980-89 e 1990-2001 rispetto al 1970-79), una relazione dose-risposta tra il numero di anni di professionismo ed il rischio di SLA (> 5 anni, $SMR = 15.2$, IC95% 3.1-44.4; ≤ 5 anni $SMR = 3.5$, IC95% 0.4-12.7) ed un maggior rischio di SLA per chi aveva giocato nel ruolo di centrocampista ($SMR = 12.2$, IC95% 3.3-31.2)(6).

Complessivamente i due studi epidemiologici evidenziano otto caratteristiche clinico-epidemiologiche di questo fenomeno tale da renderlo di notevole rilevanza in termini di sanità pubblica:

- 1) una elevata e inattesa frequenza di SLA, valutata sia col dato della mortalità che dell'incidenza, tra i calciatori professionisti italiani;
- 2) dopo la fine del follow-up dello studio epidemiologico sulla mortalità altri 16 decessi sono stati osservati nella stessa coorte conducendo ad una stima complessiva del rischio di mortalità per SLA tra i calciatori professionisti italiani pari a circa 30 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Tale entità del fenomeno difficilmente si riscontra nella storia della medicina;
- 3) l'inizio della segnalazione dei casi sembra collocarsi a metà degli anni '80 ed appare in crescente aumento;
- 4) la patologia si è presentata nei calciatori professionisti italiani prevalentemente nella forma giovanile, denotando quindi un meccanismo neurodegenerativo accelerato;
- 5) la forma bulbare di SLA, quella più aggressiva, è maggiormente rappresentata nella coorte dei calciatori italiani (3/5 = 60%) rispetto a quanto si osserva nella popolazione generale (25%), facendo ipotizzare una relazione specifica tra questa forma clinica ed il complesso di fattori eziopatogenetici responsabili di questo fenomeno;
- 6) sembra esistere una relazione tra numero di anni di professionismo e rischio di SLA;
- 7) la frequenza di SLA, sebbene basata su numeri ridotti, sembra essere maggiore per i centrocampisti che notoriamente sostengono un maggior sforzo fisico;
- 8) tutti i casi osservati sono sporadici, lasciando ipotizzare che l'eventuale contributo di fattori genetici nella eziopatogenesi di questo fenomeno potrebbe verificarsi per interazione con fattori ambientali in soggetti geneticamente suscettibili.

Successivamente alla pubblicazione dei due studi epidemiologici è stata segnalata la storia lavorativa di un calciatore professionista italiano affetto da SLA, non incluso nelle precedenti osservazioni, che presentava sorprendentemente le seguenti caratteristiche: caso sporadico, precoce insorgenza della patologia (45 anni), forma clinica bulbare, attività professionista per 17 anni e ruolo di centrocampista. Altro dato interessante relativo a questo paziente è una storia familiare per malattie autoimmunitarie. Infine il paziente ha riferito di aver assunto fruttosio 1-6 bifosfato (esafosfina), estratti della corteccia surrenale, crotetamide e cropropamide (micoren), e integratori alimentari quali aminoacidi ramificati e creatina (7).

Alcune ipotesi sono state formulate per tentare di spiegare l'origine di questo cluster di calciatori prendendo in considerazione i fattori di rischio, genetici ed ambientali, associati all'insorgenza della SLA e le evidenze relative alla storia clinica della malattia. Di seguito vengono prese in considerazione le più frequenti ipotesi.

Ipotesi di lavoro

1. Traumi e microtraumi

Il gioco del calcio è una disciplina sportiva che induce continui traumatismi soprattutto a livello delle articolazioni e della testa. In questo secondo caso il sistema nervoso centrale è sottoposto a traumi nell'esecuzione del colpo di testa. La forza con cui il pallone impatta sul cranio è di circa 500-1200 newton. Tale forza si distribuisce prontamente fra il collo e la testa. Si stima che il fenomeno sia pari a circa 1.7 traumi alla testa per 1000 ore di gioco del calcio (8). Alcuni autori hanno rilevato una relazione tra i traumi cerebrali associati al gioco del calcio ed alcuni deficit neuropsicologici, altri invece non confermano questa relazione (8,9). Da una recente revisione di 5 studi caso-controllo, 1 casistica clinica e 2 studi di coorte non si evidenzia una chiara relazione tra i traumi cranici e l'insorgenza della SLA (10).

2. Intensa attività fisica

L'eccessiva attività fisica in soggetti suscettibili potrebbe indurre una sovrastimolazione dell'attività dei motoneuroni inducendo la morte degli stessi.

Gli studi caso-controllo che hanno valutato l'associazione tra l'intensa attività fisica e l'insorgenza di SLA mostrano dati contraddittori.

Recentemente in uno studio caso-controllo eseguito su 219 casi di SLA e 254 controlli, l'attività fisica è stata calcolata come equivalenti metabolici. I risultati non mostrano alcuna relazione con la SLA ma suggeriscono che l'intensa attività fisica nel tempo libero possa costituire un fattore di modulazione nell'età di insorgenza della patologia (11).

Se si considerano invece le evidenze provenienti dagli studi caso-controllo che hanno preso in considerazione l'associazione tra la variabile sport, considerato come raggiungimento di un premio sportivo, o come attività sportiva svolta durante il periodo universitario, o più in generale come una qualsiasi attività sportiva, i risultati degli studi mostrano sia un'associazione con la SLA (12-14) che nessuna relazione con la patologia (15-17) e in un caso un effetto protettivo nell'eseguire attività sportiva (18).

3. Uso di fertilizzanti e erbicidi nei campi di calcio

L'ipotesi si basa sull'uso di fertilizzanti e pesticidi nella manutenzione dei campi di gioco. In letteratura è segnalato il cluster di tre giocatori di una squadra di calcio di football americano, il San Francisco, che avevano giocato insieme nei primi anni '60 e che svilupparono la SLA negli anni

'80. Questo fenomeno era stato correlato all'uso di milorganite, un fertilizzante ricco di metalli che era stato usato sul campo di allenamento della squadra del San Francisco (19).

In letteratura sono segnalati diversi lavori che documentano un incremento di rischio di SLA per i lavoratori esposti a metalli e pesticidi di circa due volte superiore rispetto alla popolazione generale (20-23).

La questione della suscettibilità genetica all'esposizione di neurotossine è stata recentemente presa in considerazione per i pazienti con SLA (24-25).

4. Uso di sostanze dopanti

Non vi sono evidenze di una diretta associazione tra l'uso di sostanze dopanti e l'insorgenza della SLA. Ad una valutazione comunque più approfondita dei farmaci utilizzati nel trattamento della SLA è presente un fenomeno singolare.

Infatti numerosi trattamenti sperimentati prima su modelli animali e poi su pazienti affetti da SLA hanno riguardato principi attivi che si trovano nella lista della sostanze dopanti quali l'ormone della crescita, l'eritropoietina, gli agonisti beta-adrenergici e l'IGF1 (26-35).

Ad esclusione di un trial sull'IGF1 nel quale si documenta un lieve effetto del fattore di crescita sul punteggio totale di una scala funzionale (34), tutti gli altri trattamenti non modificano in alcun modo il decorso clinico della SLA.

Questa situazione lascia ipotizzare che l'elevata esposizione ad alcune sostanze dopanti in un soggetto integro implica il coinvolgimento di vie metaboliche valutate nell'eziopatogenesi della SLA che potrebbero quindi essere sovrastimate a tal punto in soggetti suscettibili da alterare complessi e fragili meccanismi omeostatici.

La stessa ipotesi può essere formulata, come si vedrà nei paragrafi successivi, anche per l'abuso di farmaci anti-infiammatori e per l'uso di integratori alimentari.

5. Abuso di farmaci antinfiammatori e di altri farmaci

L'infiammazione è coinvolta nei meccanismi di neurodegenerazione (36). L'uso di farmaci anti-infiammatori viene considerato nei modelli sperimentali delle patologie neurodegenerative (37-39). Alcuni autori hanno ipotizzato che l'abuso di farmaci antinfiammatori possa spiegare il cluster di SLA tra i calciatori professionisti italiani in quanto si può supporre un loro ruolo nella morte dei motoneuroni attraverso un meccanismo cronico di inibizione dell'attivazione delle cellule gliali (40). Deve essere comunque segnalato, come ulteriore elemento di riflessione, che vi sono evidenze sperimentali che documentano un'azione sul sistema motorio di alcuni farmaci largamente utilizzati fra i calciatori professionisti italiani quali l'esafosfina, il micoren e la corteccia surrenale (41-45).

6. Uso di integratori alimentari

I calciatori professionisti, come la stragrande maggioranza degli sportivi, hanno fatto e fanno largo uso di integratori alimentari, quali ad esempio gli aminoacidi ramificati e la creatina, per cercare di migliorare la loro performance fisica, sebbene nella letteratura scientifica non vi siano prove di efficacia relative all'uso di queste sostanze (46, 47).

L'ipotesi è basata su alcune evidenze scientifiche che mettono in relazione l'assorbimento degli integratori alimentari non solo con il tessuto muscolare ma anche con quello nervoso (48). In particolare l'assunzione di aminoacidi a catena ramificata (ACR) leucina, isoleucina e valina e/o di

creatina potrebbero in qualche modo favorire la manifestazione clinica della SLA.

Tale ipotesi è sostenuta da una convincente base biologica, in quanto soprattutto gli ACR sono importanti per la sintesi "de novo" del glutammato, ed è noto come un aumento dei livelli di tale neurotrasmettitore possa determinare un danno neuronale. C'è un generale consenso sul ruolo della eccitotossicità da glutammato nella patogenesi della SLA:

- 1) nel plasma e nel liquido cefalorachidiano di pazienti affetti da SLA è presente un' aumentata concentrazione di glutammato;
- 2) in tali soggetti è stata riscontrata una riduzione dei livelli di trasportatori del glutammato GLT1;
- 3) i motoneuroni sono più sensibili alla eccitotossicità rispetto ad altre popolazioni neuronali;
- 4) il riluzolo, che inibisce il rilascio del glutammato, è l'unico farmaco indicato nel trattamento della SLA ed ha un'azione parzialmente neuroprotettiva nella SLA.

Gli ACR potrebbero quindi aggravare il danno eccitotossico, in quanto contribuiscono in maniera determinante alla sintesi del glutammato nel SNC; un aumentato livello di ACR circolanti quindi potrebbe portare ad una aumentata concentrazione di glutammato nel tessuto nervoso.

Per verificare questa ipotesi è in corso uno studio sperimentale presso l'ISS e l'Università degli studi di Tor Vergata di Roma. In questo studio verranno utilizzate colture primarie di neuroni corticali prelevati da topi di controllo e topi transgenici che sovraesprimono la SOD1 umana nella sua forma mutata G93A, e che possono essere considerati come modello sperimentale di SLA di tipo familiare (49).

Gli obiettivi dello studio consisteranno quindi nel verificare se l'assunzione di una dieta ricca in amminoacidi a catena ramificata (ACR) sia in grado di influenzare un modello sperimentale di SLA. Il primo obiettivo sarà di valutare se gli ACR siano in grado (i) di modulare la funzionalità di canali ionici di membrana coinvolti nella eccitabilità neuronale e (ii) di alterare il profilo di espressione di alcuni geni interessati nella tossicità e degenerazione neuronale. Un secondo obiettivo dello studio sarà quello di verificare l'ipotesi che l'assunzione di una dieta ricca in ACR possa accelerare e/o aggravare l'espressione del fenotipo in topi SOD1 (modello genetico di SLA). Un terzo obiettivo del progetto sarà infine quello di valutare se un eccesso di ACR possa aggravare il danno eccitotossico.

I risultati dello studio contribuiranno a verificare l'ipotesi che un soggetto con una suscettibilità genetica (diverso profilo del metabolismo glutammatergico) ed esposto ad elevate concentrazioni di amminoacidi ramificati, utilizzati soprattutto in ambito sportivo come integratori alimentari per accelerare il recupero dopo uno sforzo fisico, potrebbe essere a maggior rischio di insorgenza di SLA. Anche gli amminoacidi ramificati e la creatina sono stati utilizzati a fini terapeutici in pazienti con SLA (50-53). La differenza rispetto a quanto riportato nei paragrafi precedenti è che un primo trial relativo all'uso di amminoacidi ramificati nella SLA è stato interrotto per incremento della mortalità nel gruppo dei trattati rispetto a placebo ed un secondo trial sempre con gli amminoacidi ramificati ha documentato un peggioramento delle condizioni cliniche dei pazienti con SLA inclusi nella sperimentazione (52,53).

In sintesi quindi gli amminoacidi ramificati sembrano intervenire un modo più diretto sui meccanismi biologici implicati nella neurodegenerazione del sistema motorio.

Prospettive

La SLA è una malattia rara e complessa. Ciò implica, se si vogliono realmente individuare le possibili cause alla base dell'insorgenza del cluster tra i calciatori professionisti italiani, uno straordinario sforzo dell'intera comunità scientifica e del mondo sportivo al fine di disegnare e condurre studi con una numerosità sufficiente e con il coordinamento di diverse professionalità quali quelle cliniche, epidemiologiche, statistiche e sperimentali. Al riguardo si possono proporre alcune linee di attività:

- a) estendere il follow-up degli studi epidemiologici condotti sui calciatori professionisti italiani per una migliore stima del rischio di SLA;
- b) condurre studi di coorte su altre categorie di sportivi;
- c) stimolare la comunità scientifica internazionale a condurre studi epidemiologici sui calciatori professionisti di altri paesi per poter valutare se il cluster di SLA riportato in Italia è specifico o meno;
- d) ricostruire accuratamente la storia lavorativa e sanitaria di tutti i calciatori professionisti italiani affetti da SLA, deceduti e non, al fine di individuare elementi in comune. Bisognerebbe inoltre valutare la possibilità di eseguire anche uno studio caso-controllo;
- e) effettuare studi sperimentali che valutino la possibile relazione tra l'abuso di farmaci e integratori alimentari, diffusi in ambito sportivo, e i meccanismi neurodegenerativi implicati nell'insorgenza della SLA;
- f) formulare ipotesi sulla possibile interazione tra fattori genetici di suscettibilità e fattori ambientali nell'insorgenza della SLA.

Bibliografia

1. Roman GC. Neuroepidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: clues to aetiology and pathogenesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:131-7.
2. Siddique T, Figlewicz DA, Pericak-Vance MA et al. Linkage of a gene causing familial amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 21 and evidence of genetic-locus heterogeneity. *N Engl J Med.* 1991;324:1381-4.
3. Hadano S, Hand CK, Osuga H et al..A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. *Nat Genet.* 2001;29:166-73.
4. Weisskopf MG, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Cudkowicz M, Ascherio A. Prospective study of cigarette smoking and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 2004;160:26-33.
5. Belli S, Vanacore N. Proportionate mortality of Italian soccer players: is amyotrophic lateral sclerosis an occupational disease ? *Eur J Epidemiol* 2005;20:237-42.
6. Chio A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain* 2005;128(Pt 3):472-6.
7. Vanacore N, Binazzi A, Bottazzi M, Belli S. Amyotrophic lateral sclerosis in an Italian professional soccer player. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:327-9.
8. Straume-Naesheim TM, Andersen TE, Dvorak J, Bahr R. Effects of heading exposure and previous concussions on neuropsychological performance among Norwegian elite footballers. *Br J Sports Med.* 2005;39 Suppl 1:i70-7.
9. Witol AD, Webbe FM. Soccer heading frequency predicts neuropsychological deficits. *Arch Clin Neuropsychol.* 2003;18:397-417.
10. Piazza O, Siren AL, Ehrenreich H. Soccer, neurotrauma and amyotrophic lateral sclerosis: is there a connection? *Curr Med Res Opin* 2004;20:505-8.
11. Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, Titulaer MJ, Wokke JH, van den Berg LH. Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology* 2005;64:241-5.
12. Felmus MT, Patten BM, Swanke L. Antecedent events in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1976;26:167-72.
13. Gregoire N, Serratrice G. Risk factors in amyotrophic lateral sclerosis. Initial results apropos of 35 cases. *Rev Neurol* 1991;147:706-13.
14. Scarmeas N, Shih T, Stern Y, Ottman R, Rowland LP. Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS. *Neurology* 2002;59:773-5.
15. Roelofs-Iverson RA, Mulder DW, Elveback LR, Kurland LT, Molgaard CA. ALS and heavy metals: a pilot case-control study. *Neurology* 1984;34:393-5.
16. Kurtzke JF, Beebe GW. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: 1. A case-control comparison based on ALS deaths. *Neurology* 1980;30:453-62.
17. Granieri E, Carreras M, Tola R et al.. Motor neuron disease in the province of Ferrara, Italy, in 1964-1982. *Neurology* 1988;38:1604-8.
18. Valenti M, Pontieri FE, Conti F, Altobelli E, Manzoni T, Frati L. Amyotrophic lateral sclerosis and sports: a case-control study. *Eur J Neurol* 2005;12:223-5.

19. Biosolids and Lou Gehrig's disease; biosolids fact sheet. Water Environmental Federation, 2000.
20. Morahan JM, Pamphlett R. Amyotrophic lateral sclerosis and exposure to environmental toxins: an Australian case-control study. *Neuroepidemiology* 2006; 27:130-5.
21. Burns CJ, Beard KK, Cartmill JB. Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94: an update. *Occup Environ Med* 2001;58:24-30.
22. McGuire V, Longstreth WT Jr, Nelson LM et al. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1997;145:1076-88.
23. Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, Shefner JM, Hu H, Sandler DP. Lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology* 2002;13:311-9.
24. Saeed M, Siddique N, Hung WY et al. Paraoxonase cluster polymorphisms are associated with sporadic ALS. *Neurology* 2006;67:771-6.
25. Morahan JM, Yu B, Trent RJ, Pamphlett R. A gene-environment study of the paraoxonase 1 gene and pesticides in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* 2006; [Epub ahead of print]
26. Smith RA, Melmed S, Sherman B, Frane J, Munsat TL, Festoff BW. Recombinant growth hormone treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1993;16:624-33.
27. Grunfeld JF, Barhum Y, Blondheim N, Rabey JM, Melamed E, Offen D. Erythropoietin delays disease onset in an amyotrophic lateral sclerosis model. *Exp Neurol* 2006 Dec 14; [Epub ahead of print]
28. Just N, Moreau C, Lassalle P et al. High erythropoietin and low vascular endothelial growth factor levels in cerebrospinal fluid from hypoxemic ALS patients suggest an abnormal response to hypoxia. *Neuromuscul Disord* 2006 Dec 1; [Epub ahead of print]
29. Mennini T, De Paola M, Bigini P et al. Nonhematopoietic erythropoietin derivatives prevent motoneuron degeneration in vitro and in vivo. *Mol Med* 2006;12:153-60.
30. Scoppetta C, Grassi F. Erythropoietin: a new tool for muscle disorders? *Med Hypotheses* 2004;63:73-5.
31. Soraru G, Pegoraro E, Spinella P et al. A pilot trial with clenbuterol in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2006;7:246-8.
32. Teng YD, Choi H, Huang W et al. Therapeutic effects of clenbuterol in a murine model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 2006;397:155-8.
33. Brooks BR, Juhasz-Poscine K, Waclawik A et al. Mosaic chemotherapy strategies for developing ALS/MND therapeutic approaches: beta-2 adrenergic agonists. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1 Suppl 4:45-53;
34. Lai EC, Felice KJ, Festoff BW et al. Effect of recombinant human insulin-like growth factor-I on progression of ALS. A placebo-controlled study. The North America ALS/IGF-I Study Group. *Neurology* 1997;49:1621-30

35. Borasio GD, Robberecht W, Leigh PN et al. A placebo-controlled trial of insulin-like growth factor-I in amyotrophic lateral sclerosis. European ALS/IGF-I Study Group. *Neurology* 1998;51:583-6.
36. Minghetti L. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in inflammatory and degenerative brain diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:901-10.
37. Klegeris A, McGeer PL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and other anti-inflammatory agents in the treatment of neurodegenerative disease. *Curr Alzheimer Res* 2005;2:355-65.
38. Schutz B, Reimann J, Dumitrescu-Ozimek L et al. The oral antidiabetic pioglitazone protects from neurodegeneration and amyotrophic lateral sclerosis-like symptoms in superoxide dismutase-G93A transgenic mice. *J Neurosci* 2005;25:7805-12.
39. Schoenebeck B, Bader V, Zhu XR, Schmitz B, Lubbert H, Stichel CC. Sgk1, a cell survival response in neurodegenerative diseases. *Mol Cell Neurosci* 2005;30:249-64.
40. Beretta S, Carri MT, Beghi E, Chio A, Ferrarese C. The sinister side of Italian soccer. *Lancet Neurol* 2003; 2:656-7.
41. Babbini M, Gaiardi M, Bartoletti M. Some behavioral effects of prethcamide compared with those of its two components. *Pharmacology* 1976;14:455-63.
42. Rogido M, Husson I, Bonnier C et al. Fructose-1,6-diphosphate prevents excitotoxic neuronal cell death in the neonatal brain. *Brain Res Dev Brain Res* 2003;140:287-97.
43. Vexler ZS, Wong A, Francisco C et al. Fructose-1,6-bisphosphate preserves intracellular glutathione and protects cortical neurons against oxidative stress. *Brain Res* 2003; 960:90-8.
44. Riker WF Jr, Baker T, Okamoto M. Glucocorticoids and mammalian motor nerve excitability. *Arch Neurol* 1975; 32:688-94.
45. Gonzalez Deniselle MC, Gonzalez S, Piroli G, Ferrini M, Lima AE, De Nicola AF. Glucocorticoid receptors and actions in the spinal cord of the Wobbler mouse, a model for neurodegenerative diseases. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;60:205-13.
46. Wagenmakers AJ. Amino acid supplements to improve athletic performance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:539-44.
47. Branch JD. Effect of creatine supplementation on body composition and performance: a meta-analysis. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2003;13:198-226.
48. Suryawan A, Hawes JW, Harris RA, Shimomura Y, Jenkins AE, Hutson SM. A molecular model of human branched-chain amino acid metabolism. *Am J Clin Nutr* 1998;68:72-81.
49. Cleveland DW, Rothstein JD. From Charcot to Lou Gehrig: deciphering selective motor neuron death in ALS. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:806-19.
50. Groeneveld GJ, Veldink JH, van der Tweel I et al. A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2003;53:437-45.
51. Klivenyi P, Ferrante RJ, Matthews RT et al. lateral sclerosis.